

**PRODUCTION OF (-)-1-BENZYL-4-((5,6-DIMETHOXY-1-INDANON)-2-YL)  
METHYLPIPERIDINE****Publication number:** JP4187674**Publication date:** 1992-07-06**Inventor:** IIMURA YOICHI; KAJIMA TAKASHI; ARAKI SHIN;  
SUGIMOTO HACHIRO; KIYOFUJI NOBUO;  
KUMOBAYASHI HIDENORI**Applicant:** EISAI CO LTD; TAKASAGO PERFUMERY CO LTD**Classification:****- international:** C07D211/32; A61K31/445; A61P25/28; B01J31/24;  
C07B61/00; C07B61/00; C07D211/00; A61K31/445;  
A61P25/00; B01J31/16; C07B61/00; C07B61/00; (IPC1-  
7): A61K31/445; B01J31/24; C07B61/00; C07D211/32**- european:****Application number:** JP19900320055 19901121**Priority number(s):** JP19900320055 19901121

Report a data error here

**Abstract of JP4187674**

**PURPOSE:** To obtain a compound useful as a medicine in ultrahigh optical purity and high yield by asymmetrically hydrogenating a methylpiperidine derivative in the presence of a ruthenium-phosphine complex catalyst. **CONSTITUTION:** (E)-1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-ylidenyl]methylpyridine expressed by formula I is hydrogenated in the presence of an optically active ruthenium-phosphine complex catalyst in a solvent such as methylene chloride at 25-75 deg.C under 4-100kg/cm<sup>2</sup> pressure for 24-168hr by passing hydrogen therethrough to afford the objective substance, expressed by formula II, having inhibitory action on acetylcholinesterase and useful as a therapeutic agent for Alzheimer's diseases. At least one or more of compounds expressed by formulas III, IV and V (X is halogen; Y is H, amino, acetylamino, etc.; R<1> is H or lower alkyl; A and Z are ClO<sub>4</sub>, BF<sub>4</sub>, etc.; n is 1 or 2) are used as the ruthenium-phosphine complex.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2965675号

(45) 発行日 平成11年(1999)10月18日

(24) 登録日 平成11年(1999) 8月13日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
C 0 7 D 211/32		C 0 7 D 211/32
// B 0 1 J 31/24		B 0 1 J 31/24
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00
C 0 7 M 7:00		3 0 0

請求項の数 2 (全 7 頁)

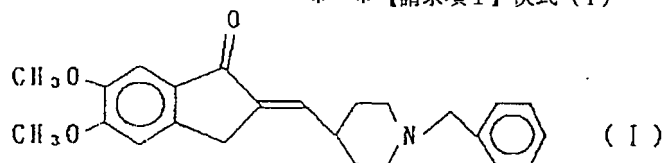
(21) 出願番号	特願平2-320055	(73) 特許権者	999999999 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	平成2年(1990)11月21日	(73) 特許権者	999999999 高砂香料工業株式会社 東京都港区高輪3丁目19番22号
(65) 公開番号	特開平4-187674	(72) 発明者	飯村 洋一 茨城県新治郡桜村天久保2-23-5 メ ゾン学園103
(43) 公開日	平成4年(1992)7月6日	(72) 発明者	梶間 隆 茨城県新治郡桜村梅園2-2-1
審査請求日	平成9年(1997)10月24日	(72) 発明者	荒木 伸 茨城県新治郡桜村竹園2-11-6 柏マ ンション401
		(74) 代理人	弁理士 古谷 馨 (外3名)
		審査官	星野 紹英

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピ  
ペリジンの製造方法

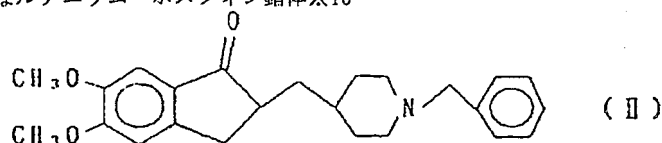
(57) 【特許請求の範囲】

\* \* 【請求項1】 次式 (I)



で表わされる (E) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジ  
メトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル] メチル  
ピペリジンを、光学活性なルテニウム-ホスフィン錯体※10

※触媒の存在下に不斉水素化することを特徴とする、次式  
(II)



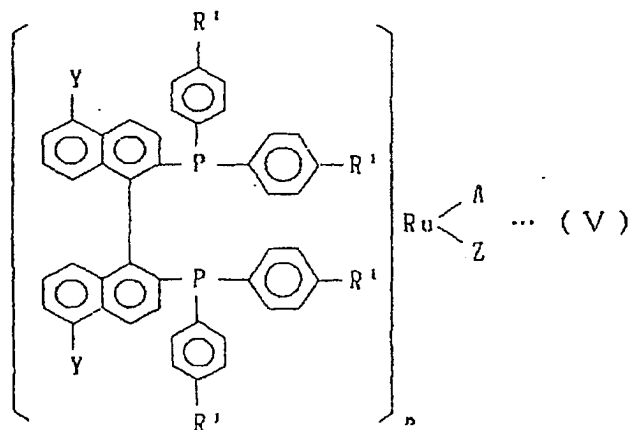
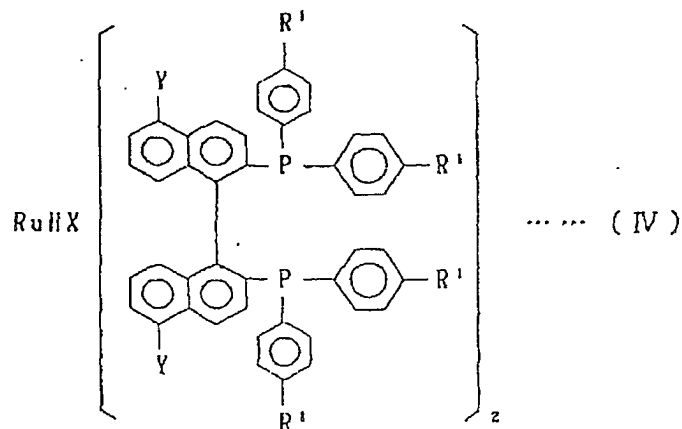
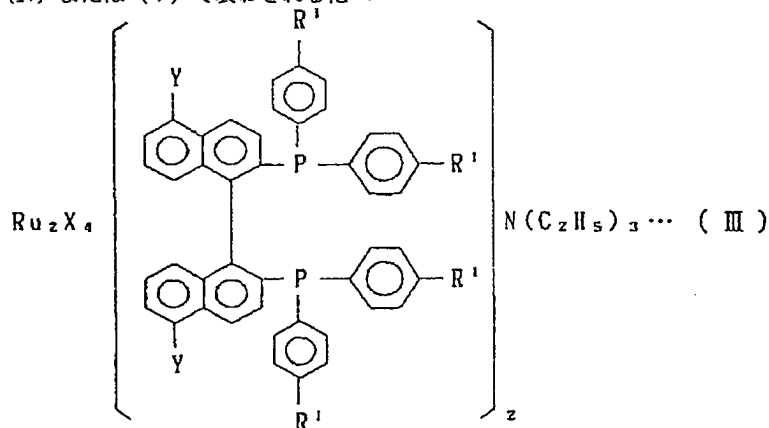
3

4

で表わされる (−) − 1 − ベンジル − 4 − [ (5, 6 − ジメトキシ − 1 − インドノン) − 2 − イル] メチルピペリジンの製造方法。

【請求項 2】光学活性なルテニウム−ホスフィン錯体が、次式 (III)、(IV) または (V) で表わされる化 \*

\* 化合物から選択される一つまたは二つ以上である請求項 1 記載の (−) − 1 − ベンジル − 4 − [ (5, 6 − ジメトキシ − 1 − インドノン) − 2 − イル] メチルピペリジンの製造方法。



〔式 (III)、(IV)、(V) において、X はハロゲン原子を示し、Y は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基またはスルホン酸基を示し、R<sup>1</sup> は水素原子または直鎖

もしくは分岐鎖の低級アルキル基を示し、A 及び Z はそれぞれ ClO<sub>4</sub>、PF<sub>6</sub>、BF<sub>4</sub> または R<sup>2</sup>COO (ここで R<sup>2</sup> はアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル置換基

を有していてもよいフェニル基、 $\alpha$ -アミノアルキル基または $\alpha$ -アミノフェニルアルキル基を示す) か、あるいはAとZが一緒になってアルキレンジカルボキシ基を形成するものを示し、nは1または2を示す]

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は医薬品として有用な (一) -1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジンの製造方法に関し、詳しくは不斉水素化反応により、上記光学活性体を純粋に、かつ効率よく製造する方法に関するものである。

【発明の背景および先行技術】

生理活性のある有機化合物は、その光学異性体間で生理活性が異なる場合がしばしば観察される。

このことは、本発明者らの一部が見い出したアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型老年痴呆などの治療に有効であり、すでに特許出願した (特開昭64-79151号) 1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジンにもみられる。すなわち、上記インダノン誘導体の光学活性体のアセチルコリンエステラーゼ阻害強度は、左旋性化合物の $IC_{50}$  が4.8nM、右旋性化合物の $IC_{50}$  が7.7nMとなっている。

この (一) -1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ

\* シー1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジンは、例えば前記した特開昭64-79151号公報に開示された方法によってラセミ体を合成し、これを適切な方法で光学分割することによって得られる。方法としては、種々考えられるが、例えば光学異性体分離用カラムを用いる方法などがある。

【発明が解決すべき課題】

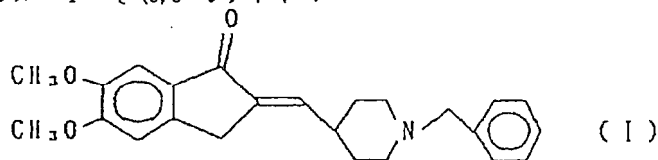
しかしながら、このラセミ体の光学分割によって光学異性体を製造する方法は、目的の光学異性体を取得するにあたり、逆の立体配置をもつ鏡像体は不用となり、経済性に乏しいという欠点を有する。

従って、(一) -1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジンのみを純粋に、効率よく製造する方法の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

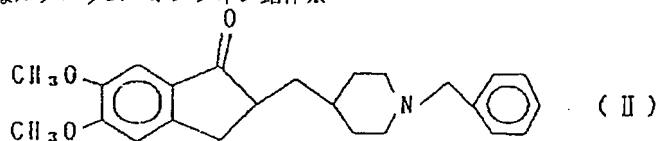
そこで本発明者は、かかる課題を解決すべく種々検討してきた結果、ルテニウム-ホスフィン錯体を使用する不斉水素化反応によって、(一) -1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジンが高い光学純度で得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次式 (I)



で表わされる (E) -1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イリデニル] メチルピペリジンを、光学活性なルテニウム-ホスフィン錯体※

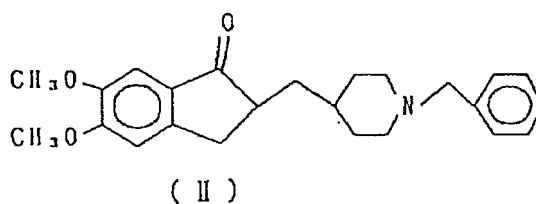
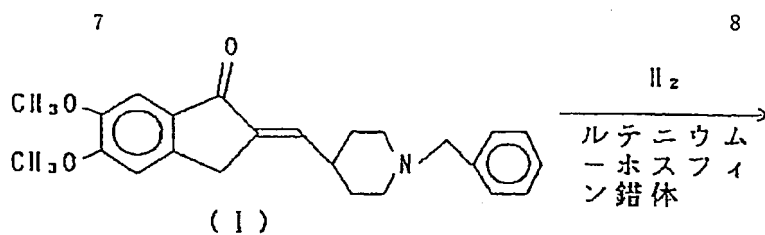
※触媒の存在下に不斉水素化することとを特徴とする、次式 (II)



で表わされる (一) -1-ベンジル-4- [(5,6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリ

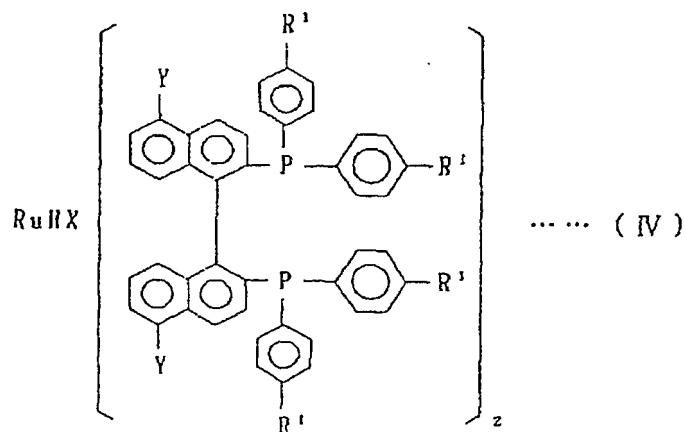
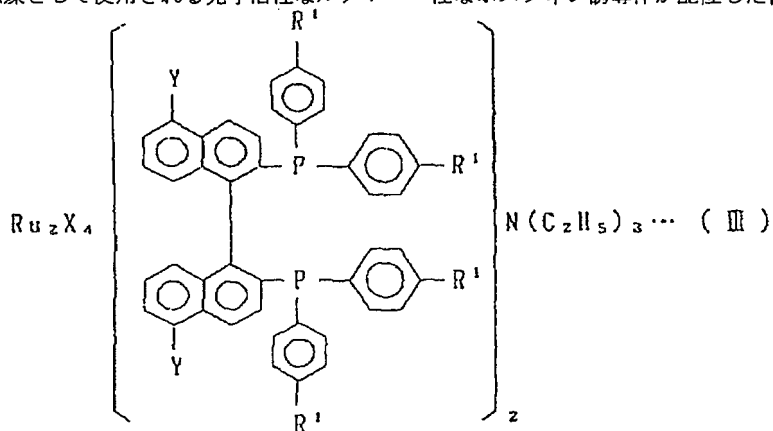
ジンの製造方法を提供するものである。

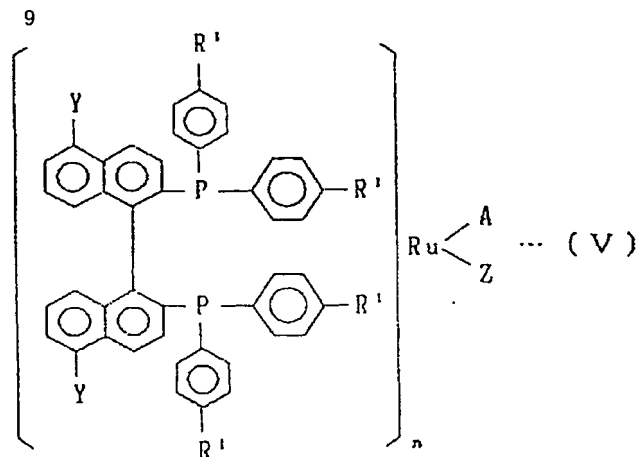
本発明方法を反応式で示せば次の通りである。



本発明の原料化合物 (I) は、特開昭64-79151号公報に開示された方法によって製造されるものである。  
 本発明において触媒として使用される光学活性なルテ\*

\*ニウム-ホスフィン錯体としては、次式 (III)、(I V) または (V) で表わされるルテニウム金属に光学活性なホスフィン誘導体が配位した化合物が挙げられる。





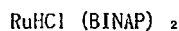
(式 (III)、(IV)、(V) において、X はハロゲン原子を示し、Y は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基またはスルホン酸基を示し、R¹ は水素原子または直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を示し、A 及び Z はそれぞれ ClO₄、PF₆、BF₄ または R²COO (ここで R² はアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル置換基を有していてもよいフェニル基、α-アミノアルキル基または α-アミノフェニルアルキル基を示す) か、あるいは A と Z が一緒になってアルキレンジカルボキシ基を形成するもの示し、n は 1 または 2 を示す)

式 (III)、(IV)、(V) で表わされるルテニウム-ホスフィン錯体に含まれる錯体のうち、具体的な代表的な例を示せば次のとおりである。

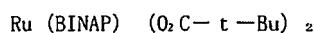
式 (III) で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。

- Ru₂Cl₄ (BINAP)₂ N (C₂H₅)₃  
(BINAP は 2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチルを表わす。)
- Ru₂Cl₄ (p-Tol BINAP)₂ N (C₂H₅)₃  
(p-Tol BINAP は 2,2'-ビス (ジ-p-トリルホスフィノ) -1,1'-ビナフチルを表わす。)
- Ru₂Cl₄ (p-t-Bu BINAP)₂ N (C₂H₅)₃  
(p-t-Bu BINAP は、2,2'-ビス (ジ-p-ターシャリーブチルフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチルを表わす。)
- Ru₂Cl₄ (5-アセチルアミノBINAP)₂ N (C₂H₅)₃  
(5-アセチルアミノBINAP は、2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -5,5'-ジアセチルアミノ-1,1'-ビナフチルを表わす。)

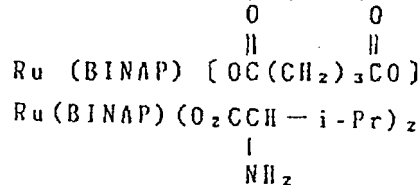
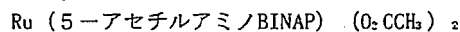
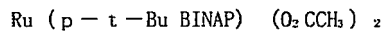
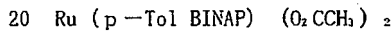
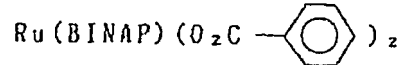
式 (IV) で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。



式 (V) で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。



(t-Bu は、ターシャリーブチル基を表わす。)



30

(i-Pr は、イソプロピル基を表わす。)



式 (III) および (IV) で表わされる錯体は、例えば特開昭61-63690号公報に開示された方法によって、[RuCl₂ (COD)]ₙ (式中、COD は 1,5-シクロオクタジエンを示す) と、BINAP 誘導体及びトリエチルアミンをトルンエ中、窒素雰囲気下に加えることにより得ることができる。

また式 (V) で表される錯体は、特開昭62-265293号公報に開示されている方法に従って、Ru₂Cl₄、(+) 又は (-) -BINAP 誘導体、N (C₂H₅)₃ を原料とし、これと種々のカルボン酸塩をメタノール、エタノール、t-ブタノール等のアルコール溶媒中で、約 20~110°C の温度で 3~15 時間反応させた後、溶媒を留去して、エーテル、エタノール等の溶媒で目的の錯体を抽出した後、乾固すれば粗製の錯体を得られる。更に酢酸エチル等で再結晶して精製品を得ることができる。例えば、酢酸ソーダを用いた場合は、Ru

(+) 又は (-) -BINAP (OCOCH₃)₂ を得ること

50 ( (+) 又は (-) -BINAP) (OCOCH₃)₂ を得ること

11

ができるし、この得られたジアセテート錯体にトリフロロ酢酸を塩化メチレンを溶媒として約25℃で12時間反応せしめて、Ru ( (+) ) 又は ( - ) -BINAP (OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を得ることができる。

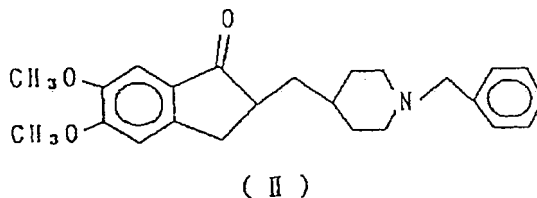
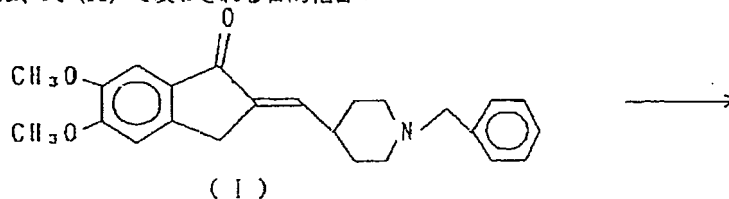
本発明の反応は、式 (I) で表わされる化合物に上記ルテニウム-ホスフィン錯体を添加し、これに水素を通じることにより実施される。これらのルテニウム-ホスフィン錯体は、通常式 (III)、(IV) または (V) で示されるものの一つを用いるが、場合によっては、二つ以上用いてもかまわない。

好ましい実施態様としては、例えばまず式 (I) で表わされる化合物とルテニウム-ホスフィン錯体の混合物を例えば塩化メチレン等の溶媒に溶解し、オートクレーブ中にて水素を通じることによって行なわれる。

反応条件、すなわち、水素圧、反応温度、反応時間、使用する触媒の量は触媒の種類によって適宜決定される。

一般に水素圧は4~100kg/cm<sup>2</sup>、反応温度は25~75℃、反応時間は24~168時間が好ましい。

反応終了後、分液操作等によって触媒を除去し、減圧濃縮、乾燥を行なえば、式 (II) で表わされる目的化合物\*



#### 実施例 1

あらかじめ窒素置換を行なった100ml枝付ナスフラスコに、(E)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン (I) 2.0g (5.3mmol) および錯体 [Ru<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( (S)-(-)-BINAP )<sub>2</sub>N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> ] 42.3mg (0.025mmol) を秤取し、続いて塩化メチレン30mlを加えて溶液とした。本溶液を100mlのステンレス製オートクレーブに移し、水素圧 (77kg/cm<sup>2</sup>)、50℃で30分攪拌した後、室温に戻し、140時間攪拌した。塩化メチレンを減圧下 (20mmHg) に留去し、残渣に0.1N塩酸180mlを加え塩酸塩 (pH=2) とした。酢酸エチル50mlで2回抽出により触媒を抽出分離し、水層に炭酸ナトリウム水溶液を

12

\*物が極めて高い光学純度で、かつ高収率で得られる。

〔作用並びに発明の効果〕

斯くして得られる ( - ) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン (II) は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づくアルツハイマー治療薬として有望である。

このように本発明方法を利用すれば、その製造工程中に何ら光学分割等の経済的に不利な工程を経ることなく、( - ) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン (I) を純粋に効率よく製造することができる。すなわち、従来の如く光学分割する必要がないので、経済的に極めて有利であり、本発明は工業上価値のある方法である。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明がこれらのみに限定されることがないことはいうまでもない。

なお、実施例は全て以下の反応式に基づくものである。

加え、pH=9とし、水層を塩化メチレン30mlで2回抽出し、抽出液に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、減圧下 (20mmHg) に塩化メチレンを留去し、更に高真空 (1mmHg) 下に乾燥して、( - ) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン (II) 1.72g (収率 85.4%) を無色の結晶として得た。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析の結果、化学純度は91.3%、また光学純度は97.3%eeであった。なお、HPLCの条件は以下に示すとおりである。

化学純度

カラム: YMC (R-ODS-5)

溶出液: 水/アセトニトリル/過塩素酸=600/400/5

検 出:UV254nm

流 速:1.5ml/分

光学純度

カラム:CHIRALCEL OD、4.6×250MM

溶出液:ヘキサン/イソプロピルアルコール/トリエチル  
ルアミン=700/297/31

検 出:UV270nm

流 速:0.5ml/分

## 実施例 2

あらかじめ窒素置換を行なった100ml枝付フラスコに 10  
原料化合物 (I) 2.0g (53mmol) および錯体Ru<sub>2</sub>Cl  
, (S) - (-) - BINAP) <sub>2</sub>N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) <sub>3</sub> 44.5mg (0.045  
mmol) を秤取し、以下実施例 1 と同様の操作でテトラヒ  
ドロフラン中で反応を行なって、目的化合物 (II) 1.75  
g (収率87%) を得た。化学純度は98%、光学純度は96  
%eeであった。

## 実施例 3

あらかじめ窒素置換を行なった100ml枝付フラスコに  
原料化合物 (I) 2.0g (53mmol) および錯体 [RuCl \*

\*, (S) - (-) - p-Tol BINAP) <sub>2</sub>N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) <sub>2</sub> ] 4  
5.0mg (0.025mmol) を秤取し、以下実施例 1 と同様の操  
作を行なって、目的化合物 (II) 1.75g (収率87%) を  
得た。化学純度は95.7%、光学純度は97.8%eeであつ  
た。

なお、(-) - 1 - ベンジル - 4 - [ (5, 6 - ジメト  
キシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン  
(II) の物性値およびスペクトルデータは次のとおりで  
ある。

融点:104~104.5°C

▲ [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> ▼ -43° (c=1.00、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1.24~1.42 (m, 3H), 1.  
54 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.75~1.87 (m, 2H), 2.04  
(m, 2H), 2.65~2.77 (m, 2H), 2.85~2.97 (m, 2H), 3.2  
7 (dd, J=8Hz, J=18Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3  
H), 3.92 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.2~7.  
4 (m, 5H)

Ms:m/e 379

フロントページの続き

(72)発明者 杉本 八郎  
茨城県牛久市柏田町3073-13  
(72)発明者 清藤 信夫  
神奈川県横浜市保土ヶ谷区瀬戸ヶ谷町  
298-46 保土ヶ谷第1香風フラット106  
(72)発明者 雲林 秀徳  
神奈川県茅ヶ崎市中海岸1-4-39

(56)参考文献 特開 平1-79151 (J P, A)  
特開 平2-169569 (J P, A)  
特開 平4-21670 (J P, A)

(58)調査した分野(Int. Cl.<sup>6</sup>, DB名)  
C07D 211/32  
CA (STN)